

0004384351

WPI Acc no: 1988-119333/198817

Improving delivery of antibodies to specific target cells - by preliminary or simultaneous admin. of blocking antibodies, esp. for cancer diagnosis and treatment

Patent Assignee: NEORX CORP (NEOR-N)

Inventor: ABRAMS P G; MORGAN A C; SCHROFF R W

Patent Family (9 patents, 15 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1988002594	A	19880421	WO 1987US2656	A	19871009	198817	B
AU 198781587	A	19880506				198830	E
NO 198802518	A	19880919				198843	E
EP 288520	A	19881102	EP 1987907199	A	19871009	198844	E
DK 198803146	A	19880808				198845	E
JP 1501476	W	19890525	JP 1987506607	A	19871009	198927	E
EP 288520	B1	19950524	EP 1987907199	A	19871009	199525	E
			WO 1987US2656	A	19871009		
DE 3751319	G	19950629	DE 3751319	A	19871009	199531	E
			EP 1987907199	A	19871009		
			WO 1987US2656	A	19871009		
CA 1340312	C	19990112	CA 548968	A	19871009	199913	E

Priority Applications (no., kind, date): US 1986917176 A 19861009

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes	
WO 1988002594	A	EN	30	0		
National Designated States,Original	AU DK JP NO					
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE					
EP 288520	A	EN				
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
EP 288520	B1	EN	12	0	PCT Application	WO 1987US2656
					Based on OPI patent	WO 1988002594
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
DE 3751319	G	DE			Application	EP 1987907199
					PCT Application	WO 1987US2656
					Based on OPI patent	EP 288520
					Based on OPI patent	WO 1988002594
CA 1340312	C	EN				

Alerting Abstract WO A

The delivery of antibodies (Ab), or their fragments, which are pharmaceutically active and specific for a population of mammalian cells, is improved by also administering blocking antibodies (BAb) or their fragments.

BAb are capable of either (a) nonspecific binding or (b) cross-reactive, epitope-specific binding to non-target cells and can be used in the form of F(ab'), F(ab')₂, Fab and/or Fv. BAb are pref. administered before Ab, but both can also be administered together.

USE/ADVANTAGE - Ab are used for treatment and diagnosis, esp. of human cancer, and co-administration of BAb improves localisation for a partic. antigen and also reduces prodn. of anti-Ig directed against Ab. BAb reduces non-specific binding of Ab to non-target cells.

USE/ADVANTAGE - In an example 50 mg of the irrelevant (blocking) antibody NR-2AD (murine IgG2a) was injected into a patient with metastatic malignant melanoma. One hr. later 2.5mg Tc-99m-labelled 9.2-27 F(ab')₂ (murine IgG2a recognising the melanoma 250 kd antigen) were injected and blood samples periodically removed. The ave. serum half-life of the labelled antibody was 12 hr., compared with only 6 hr. where NR-2AD had not been administered earlier. The tumour could be visualised using a gamma camera and excised. Unexpectedly, a tumour weighing only 0.25g was also visualised.

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-039/395			Main		"Version 7"
A61K-031/10; A61K-037/24; A61K-039/39; A61K-047/00; A61K-047/48; A61K-049/00; C12N-000/01; G01N			Secondary		"Version 7"

DWPI Class: B04; D16; K08

⑫ 公表特許公報(A)

平1-501476

⑬ 公表 平成1年(1989)5月25日

⑭ Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	
A 61 K 39/395		C-7252-4C	予備審査請求	未請求	部門(区分) 3(2)
37/24		8615-4C			
39/395		M-7252-4C※			(全 9 頁)

⑮ 発明の名称 抗体、抗体断片、ホルモン並びに他の標的剤、およびそれらの配合体を標的とする改良方法

⑯ 特 願 昭62-506607

⑰ 翻訳文提出日 昭63(1988)6月9日

⑱ 出 願 昭62(1987)10月9日

⑲ 国際出願 PCT/US87/02656

⑳ 国際公開番号 WO88/02594

㉑ 国際公開日 昭63(1988)4月21日

優先権主張 ㉒ 1986年10月9日 ㉓ 米国(US) ㉔ 917,176

⑫ 発 明 者 アブラムス, ポール, ジー. アメリカ合衆国, ワシントン 98121, シアトル, ファースト アベニュー, 2125

⑬ 出 願 人 ネオルツクス コーポレイション アメリカ合衆国, ワシントン 98119, シアトル, ウェスト ハリソン 410

⑭ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外3名

⑮ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

最終頁に続く

特 許 (内容に変更なし)

請 求 の 範 囲

1. 薬剤的に活性でありおよび哺乳動物の細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片の標的細胞への輸送を増す方法であって、以下の工程:

前記哺乳動物に、適当な投与量の阻止抗体あるいはその断片を投与し;

前記哺乳動物に、前記細胞集団に対し特異的である有効投与量の前記抗体あるいはその断片を投与する、を含んでなる方法。

2. 前記阻止抗体あるいはその断片が非標的細胞に非特異的結合できる、請求項1記載の方法。

3. 前記阻止抗体あるいはその断片が、非標的細胞に交差反応、エピトード特異的結合ができる、請求項1記載の方法。

4. 前記抗体断片が、F(ab)'、F(ab)'₂、Fab、Fv、およびそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項1記載の方法。

5. 前記標的細胞が腫瘍結合抗原を有することを特徴とする、請求項1記載の方法。

6. あらゆる抗体がモノクローナル抗体である、請求項1記載の方法。

7. あらゆる抗体がポリクローナル抗体である、請求項1記載の方法。

8. 細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片が細胞毒素に接合している、請求項1記載の方法。

9. 細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片が放射核種に接合している、請求項1記載の方法。

10. 細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片が生物応答モディファイアーに接合している、請求項1記載の方法。

11. 阻止抗体あるいはその断片および細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片が同時に投与される、請求項1記載の方法。

12. 阻止抗体あるいはその断片が、細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片の前に投与される、請求項1記載の方法。

13. 細胞に特異的である有効投与量の抗体あるいはその断片が診断上有効である、請求項1記載の方法。

14. 細胞に特異的である有効投与量の抗体あるいはその断片が治療上有効である、請求項1記載の方法。

15. 哺乳動物が人間である、請求項1記載の方法。

16. 哺乳動物の組織あるいは器官に含まれる抗原に特異的である抗体あるいはその断片の局在を高める方法であって、以下の工程:

前記組織あるいは器官を適当量の阻止抗体あるいはその断片で灌流し;

哺乳動物に、前記組織あるいは器官内に含まれる抗原に対し特異的である有効量の抗体あるいはその断片を投与する、ことを含んでなる方法。

17. 前記抗体あるいはその断片の治療上有効な投与量を前記組織あるいは器官に灌流する、請求項16記載の方法。

18. 前記阻止抗体が非標的細胞に非特異的結合できる、請求項16記載の方法。

19. 前記阻止抗体あるいはその断片が非標的細胞に交差反応エピトード特異的結合できる、請求項1記載の方法。

20. 前記抗体断片が、 $F(ab)'$ 、 $F(ab)'$ 、 Fab 、 Fv 、およびそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項16記載の方法。

21. 前記組織あるいは器官が腫瘍結合抗原を有することを特徴とする、請求項16記載の方法。

22. 抗体がモノクローナル抗体である、請求項16記載の方法。

23. 抗体がポリクローナル抗体である、請求項16記載の方法。

24. 前記組織あるいは器官内に含まれる抗原に特異的である抗体あるいはその断片が細胞毒素に接合している、請求項16記載の方法。

25. 前記組織あるいは器官に含まれる抗原に特異的である抗体あるいはその断片が放射核種に接合している、請求項16記載の方法。

26. 前記組織あるいは器官に含まれる抗原に特異的である抗体あるいはその断片が生物応答モディファイアーに接合している、請求項16記載の方法。

27. 前記組織あるいは器官内に含まれる抗原に特異的である阻止抗体あるいはその断片を同時に投与する、請求項16記載の方法。

35. 前記阻止抗体あるいはその断片が、非標的細胞に交差反応、エピトード特異的結合ができる、請求項32記載の方法。

36. 前記抗体断片が、 $F(ab)'$ 、 $F(ab)'$ 、 Fab 、 Fv 、およびそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項32記載の方法。

37. 前記標的細胞が腫瘍結合抗原を有することを特徴とする、請求項32記載の方法。

38. 抗体がモノクローナル抗体である、請求項32記載の方法。

39. 抗体がポリクローナル抗体である、請求項32記載の方法。

40. 前記標的細胞に特異的である抗体あるいはその断片が細胞毒素に接合している、請求項32記載の方法。

41. 前記と標的細胞に特異的である抗体あるいはその断片が放射核種に接合している、請求項32記載の方法。

42. 前記標的細胞に特異的である抗体あるいはその断片が生物応答モディファイアーに接合している、請求項32記載の方法。

43. 前記標的細胞に特異的である阻止抗体あるいはその断片が同時に投与される、請求項32記載の方法。

44. 阻止抗体あるいはその断片が、前記標的細胞に特異的である抗体あるいはその断片の前に投与される、請求項32記載の方法。

45. 哺乳動物が人間である、請求項32記載の方法。

28. 阻止抗体あるいはその断片を、前記組織あるいはその断片に含まれる抗原に特異的である抗体あるいはその断片の前に投与する、請求項16記載の方法。

29. 前記組織あるいは器官内の抗原に特異的である有効投与量の前記抗体あるいはその断片が診断上有効である、請求項16記載の方法。

30. 前記組織あるいは器官内の抗原に特異的である有効投与量の前記抗体あるいはその断片が治療上有効である、請求項16記載の方法。

31. 哺乳動物が人間である、請求項16記載の方法。

32. 哺乳動物内において、標的細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片に対する抗免疫グロブリンの発生を低下させる方法であって、以下の工程：

哺乳動物に、前記阻止抗体あるいはその断片に対する抗免疫グロブリンの発生を刺激できる有効投与量の阻止抗体あるいはその断片を投与し；

哺乳動物に前記標的細胞に対し特異的である治療上有効投与量の前記抗体あるいはその断片を投与する（前記治療上有効投与量は、前記阻止抗体あるいはその断片の適当量より少ない）、を含んでなる方法。

33. 前記阻止抗体あるいはその断片に対する前記抗免疫グロブリンの刺激の際に、さらに阻止抗体あるいはその断片の投与量を増す工程を含んでなる、請求項32記載の方法。

34. 前記阻止抗体あるいはその断片が非標的細胞に非特異的結合できる、請求項32記載の方法。

46. 人間の黒色腫を標的とする方法であって、以下の工程：周知のあるいは疑わしい黒色腫を有する人間に適当な投与量の非接合不適切抗体を投与し；

前記人間に、黒色腫結合抗原に結合する適当な投与量のラベルしていない特異的抗体あるいはその断片を投与し；

前記人間にラベルしていない特異的抗体と同じ黒色腫結合抗原のエピトードに結合する有効投与量のラベルした特異的抗体あるいはその断片を投与する、を含んでなる方法。

47. 黒色腫結合抗原に結合する抗体あるいはその断片が、250Kd.の糖蛋白質／プロテオグリカンを認識する、請求項46記載の方法。

48. 抗体あるいはその断片の抗原結合部分が、9.2.27並びにNR-HL-05、およびそれらのクローン、キメラおよび誘導体を含む種類から選ばれる、請求項46記載の方法。

49. 抗体あるいはその断片の抗原結合部分が、G₂糖脂質黒色腫結合抗原を認識する、請求項46記載の方法。

50. 抗体あるいはその断片の抗原結合部分がP97黒色腫結合抗原を認識する、請求項46記載の方法。

抗体、抗体断片、ホルモン並びに他の標的剤、およびそれらの配合体を標的とする改良方法

技術分野

本発明は、抗体、抗体断片、ペプチドホルモン並びにステロイドホルモン、およびそれらの配合体を標的とすることを高める方法に関する。さらに特に、非標的細胞に対する特異的抗体、ホルモンおよび他の標的剤の交差反応および非特異的結合を減少させるため阻止抗体、断片、ホルモン並びに他の標的剤、およびそれらの配合体を用いることである。

背景技術

抗体は、特定の決定基、例えば抗原あるいはエピトープに対し特異的である結合部位、および非特異的形態で正常組織に結合する他の部位を有する蛋白質である。すべて抗体結合に関する多くの免疫学的概念が存在し、定義を必要とする。

標的特異的結合：抗体全体あるいは断片、ホルモン、他の標的剤またはそれらの配合体の、エピトープのあるいは抗体のレセプターを発現する細胞（この細胞は、抗体全体あるいは断片、ホルモン、他の標的剤、またはそれらの配合体の所望の標的である）上での前記抗体により認識されるエピトープへの抗体の結合サイトを介しての結合。

標的特異的結合の例は、抗体全体あるいは断片、またはそ

合体のリシン中に存在するマンノースの結合である。

特異的抗体：その抗原認識サイトにより所望の標的細胞上のエピトープに結合する抗体。特異的抗体は非標的細胞に存在するエピトープあるいは構造的な同族体にも結合する。

不适当抗体：その抗原認識サイトにより標的細胞に結合しないが、非特異的メカニズム、例えば細胞内皮系統 (RES) 内の細胞上の Fc レセプターへの抗体結合の Fc 部、により非標的および標的細胞へ結合する抗体。

阻止抗体：薬剤活性特異的抗体の非特異的結合を抑制する抗体。阻止抗体は、不适当抗体、薬剤不活性特異的抗体あるいは断片またはそれらの配合体を含む。後者は「寒冷特異的抗体」とも呼ばれる。

薬剤活性抗体：診断または治療に有効な抗体。

放射性核種および細胞毒薬用の担体としての抗体の使用は、Pressmanらが¹²⁵I-ラベルウサギ抗ラット腎臓抗体が、静脈内投与後腎臓に集中したことを示して以来 (Pressman, D., Keighly, G. (1948) *J. Immunol.* 59: 141~46)、癌の診断および治療の目標であった。ちょうど数年後、VialおよびCallahanは、自身の腫瘍に対して生じた¹²⁵I-抗体により治療した、広く転移した悪性黒色腫を有する患者における劇的な、完全な応答を報告した (Vial, A.B. および Callahan, W. (1956) *Univ. Mich. Med. Bull.* 20: 284~86)。1960年代には、Baleおよび共同研究者らは、急激に成長している腫瘍にしばしば付着しているフィブリンに対するラベルした抗体が、ラット、犬およびヒトの腫瘍に集中しうること示した (Bale,

の結合体の、該抗体も正常細胞に特異的に結合できるような腫瘍細胞への結合である。腫瘍細胞への結合の成分は、標的的特異的である。他の例は、ボンベシン、またはガストリン放出ペプチドの細胞腫瘍への結合である。

交差反応結合：抗体全体あるいは断片、ホルモン、他の標的剤またはそれらの配合体の、エピトープのあるいは抗体のレセプターを発現する細胞（この細胞は、抗体全体あるいは断片、ホルモン、他の標的剤、またはそれらの配合体の所望の標的ではない）上での前記抗体により認識されるエピトープへの抗体の結合サイトを介しての結合。

交差特異的結合の例は、抗体全体あるいは断片、またはそれらの配合体の、腫瘍細胞に存在するような同じまたは構造的に同族のエピトープへの抗体結合サイトによる正常肺への結合である。抗体の抗原結合サイトによる正常肺細胞への結合の成分は、交差反応である。他の例は、ボンベシン、またはガストリン放出ペプチドの胃または脾臓の正常細胞への結合である。

非特異的結合：抗体全体あるいはその断片、ホルモン、またはそれらの配合体の、抗体またはホルモンの抗原認識結合サイト以外のメカニズムによる標的細胞以外の細胞への結合。

非特異的結合の例は、Fc レセプターによる組織内の細胞への抗体の結合による、肝臓または脾臓への抗体の取り込みである。

例 2 の例は、肝臓細胞上のマンノースへの抗体-リシン配

W.P.ら (1960) *Cancer Res.* 20: 1501~1504; McCardle, R.J., Harper, P.V., Spar, J.L., ら (1966) *J. Nucl. Med.* 7: 837~44; Spar, J.L., Bale, W.F., Manack, D., ら (1969) *Cancer* 78: 731~59; Bale, W.F., Centreras, M.A., Goody, E.D. (1980) *Cancer Res.* 40: 3965~2972。数年後、Chaoらは腫瘍内の抗体断片の選択的取り込みを示した (Chao, H.F., Peiper, S.C., Philpott, G.W., ら (1974) *Res. Comm. in Chem. Path. & Pharm.* 9: 749~61)。

モノクローナル抗体 (Kohler, G. および Milstein, C. (1975) *Nature* 256: 495~97) は、その改良された特異性、純度およびロット内における一貫性のため、これらの研究において用いられたポリクローナルより利点を提供する。これらの因子プラスその広い有効性は、抗体およびその配合体の臨床への適用を改良する。

しかし、モノクローナルでさえ、ヒト腫瘍に対するほとんどの抗体は、正常組織交差反応性をいくらか有する。腫瘍と比較して、これらの交差反応サイトは均一にあるいは選択的に投与された抗体と結合しまたは接合し、こうして特にこれらのサイトがよく灌流した組織に集中する場合、投与量の多くを吸収する。抗体が有毒な薬剤に接合する場合、正常組織に対して有毒であり、投与量を制限する。従って、その腫瘍局在に悪影響を与えることなく、抗体の正常組織結合を減少させることが有利である。

また、腫瘍細胞に対する免疫接合体の標的を改良とする方法も必要とされる。ほとんどの免疫接合体は抗体を他の薬剤

に化学的に結合させることにより調製される。その他の可能性は、融合蛋白質をつくることである。抗体自身、結合方法、または接合剤自身は、非特異性あるいは交差反応結合のため腫瘍への局在低下を引き起す。

また、担体として抗体を用い、腫瘍へ生物反応モディファイヤー (BRMs) または細胞毒素を運搬し、同時に毒性を最小にする改良方法も必要である。

また、担体としてホルモンあるいは他の標的剤を用い、腫瘍へ生物反応モディファイヤー (BRMs) または細胞毒素を運搬し、同時に毒性を最小にする改良方法も必要である。

さらに、後に同じ抗体を投与した場合に、結合の阻害あるいは毒性さえおこるような、投与した抗体あるいは免疫接合体に対する抗グロブリンの形成を減少させる方法が必要である。

これらすべては、抗体並びに抗体接合体の交差反応並びに非特異的結合を低下させ、および非特異的取り込み部位を有しあるいはそのレセプターが非標的細胞により共有されている、記載された方法により提案されてよい。

本発明の方法は、病気、例えばヒトの癌を診断、評価あるいは治療するため投与する場合、特定の抗体およびホルモンの非特異的結合および/または交差反応を減少させる。この特異性の特徴は、抗体を規定された細胞集団、例えば、腫瘍特異的 (腫瘍により独特に表わされる) あるいは腫瘍接合 (腫瘍によりおよび正常細胞集団により表わされる) 抗原を表わす腫瘍細胞を標的とするに有効な薬剤にする。しかし、

これらの特異的抗体の臨床有用性は、交差反応および非特異的結合の現象により危うくなる。

非特異的取り込みを著しく減少させる1つの方法は、抗体の非特異的結合物を除去し、抗原結合部 (例えば、F(ab)'₂, Fab', FabまたはFv) を除くことである。断片はその大きさが小さいため、抗体全体よりも速く腫瘍細胞上に蓄積し、血管および毛細血管壁を通り抜け腫瘍床への循環からの浸出を促進する。これは、抗体全体と比較して腫瘍蓄積が減少する断片の血漿半減期を補償しない。従って、標的細胞へのそのよりはよい蓄積を利用するため断片の血漿半減期を伸ばし、腫瘍への局在を改良する必要がある。さらに、正常組織への特定の抗体の非特異的結合を減少させる必要がある。

通常、抗体およびその接合体のうまく行く臨床用途に対する主要な障害は、標的細胞への運搬が十分であることであった。これは、抗体投与後除去された腫瘍の凝結部の免疫組織化学により (Oldham, R.K., Foon, K.A., Morgan, A.C. ら (1984) *J. of Chem. Oncol.* 2 (11): 1235-44; Abrams, P.G., Morgan, A.C., Schroff, C.S. (1985) *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy* (Deisfeld および Sell 編)、Alan R. Liss Inc. 233-36頁) または腫瘍のグラムあたりの放射ラベルした抗体投与量のパーセントを計算することにより (Murray, J.L., Rosenblum, M.G., Sobol, R.E. ら, (1985) *Cancer Res.* 45: 2376-81; Carrasquillo, J.A., Abrams, P.G., Schroff, R.W. ら (提出された); Epenetos, A.A., Mather, S., Gwanowska, M.

ら (1982) *Lancet* 11: 999-1004; Larson, S.M., Carrasquillo, J.A., Krohn, K.A. ら (1983) *J. Clin. Investigation* 72: 2101-2114)、評価される。前者の研究において、特定の抗体の高投与量により腫瘍中の抗体局在が増加する明らかな証拠がある。放射ラベルした抗体による定量的研究は、投与量の0.0001%~0.004%が腫瘍に局在することを示した (Carrasquillo, *ibid*)。

抗体の放射ラベルは、腫瘍並びに正常組織へのパーセント増加および血液並びに体全体からの消失の定量評価を可能とする。これは、抗体並びに免疫接合体の生物分布および動態の範例を提供する。接合したあるいはラベルしたペプチドあるいはステロイドホルモンは、同じ計画を提供する。

放射ラベル抗体による研究は、腫瘍蓄積が低い問題が他の組織、例えば肝臓、脾臓、骨髄、肺あるいは腎臓における放射ラベル抗体の局在である。従来技術は、腫瘍局在を改良するため特定の抗体の量を増すことである (例えば、Abrams, *ibid.*; Murray, *ibid.*; Carrasquillo, *ibid.*; Epenetos, *ibid.*; Larson, *ibid.*)。本発明は非特異的サイトに吸着させるため不適当抗体を用い、それにより従来技術において必要とされた多量の非接合特定抗体の要求を排除する。この利点は、非接合不適当抗体が、標的細胞の特定サイトに対し接合特定抗体と競争しないことである。他の利点は、不適当抗体が、特定抗体から離れ患者の免疫応答を曲げてしまうことである (以下参照)。

非特異的サイトへの特定抗体の吸着減少は抗体の半減期を

伸ばす。不適当免疫グロブリンに匹敵する予備投与したアイソタイプおよび重鎖の他の予期しない結果は、血漿半減期を伸ばし、非特異的吸着を低下させおよび特定抗体による腫瘍検出を改良する。

従来技術は、非標的エピトードへの非特異的および交差反応結合による、特定抗体および断片並びにそれらの接合体の局在の問題を認識している (例えばMurray, *ibid.*)。さらに、用いられた解決法は、非特異的および交差反応取り込みの問題をひとまとめにし、この問題を解決するため1つの方法 (多量の特定の、非接合抗体の投与) を用いることである。本発明は、これらの問題を区別するだけでなく、各々に対し

(1) 特定抗体の非特異的および交差反応結合を減らすため、不適当抗体 (免疫グロブリン) を用い、および (2) 接合した特定抗体の投与前に交差反応サイトへ結合するため非接合特定抗体を投与する、異なる解決法を提供する。後者の方法は、ステロイドおよびペプチドホルモンに対しても同様に適用される。

抗体は蛋白質であるので、ヒト以外の起源の場合、ヒト抗グロブリンおよび抗アイソタイプのスペクトルが生じた (Oldham, *ibid*; Abrams, *ibid*; Murray, *ibid*; Carrasquillo, *ibid*; Epenetos, *ibid*; Larson, *ibid*)。本発明は、多量の不適当抗体が、特定の抗体ではなく、不適当な抗体に対する抗グロブリン応答を曲げ、同じあるいは第2の不適当抗体のいずれかと共に、同じ標的的特異的抗体を再び投与し、特定の抗体に対する抗グロブリンの形成をおこさないで腫瘍サイトに局在

することを示す。

その特異性の増大にもかかわらず、モノクローナル抗体は完全に腫瘍特異性ではなく、むしろ腫瘍付随抗原と認められる。その交差反応性が、選択的に灌流される組織に対優勢である場合、本発明は、交差反応結合による濃厚接合抗体に知られている正常組織を供給する容器に非接合特定抗体の選択的直接注入により特定抗体抱合体を標的とする方法を提供する。治療用の抱合体は、毒性を低下させることが有利である。

特定抗体の抱合体は、抗体自身よりもむしろ抗体へ結合した分子のため非特異的サイトへ局在する。蛋白質毒素(例えば、リシン、アブリン、ジフテリア毒素、シュードモナス毒素)は、これらの分子の特定の部位を介して哺乳類の細胞に結合する。この特性のため、この毒素の効力を保ちながら、その非特異的結合能を除去する努力が行なわれた。本発明の方法に従い、非特異的抗体へ接合した場合、毒除去した蛋白質毒素は、非特定サイトへの特定抗体・毒素結合体の結合を低下させる。この方法は、有機体全体の毒性を低下させ、特定の毒素接合体の多量の投与を可能にする。

発明の開示

本発明の方法は、抗体あるいはその断片の標的細胞への輸送または哺乳動物の細胞集団に特異的である他のレセプター介在輸送システム、例えばペプチドを高めるためのものである。この方法は、哺乳動物に適当な量の阻止抗体あるいはその断片または他のレセプター介在輸送システム、例えばペプ

にも含まれる前記組織あるいは器官内に含まれる前記抗原に特異的な抗体あるいはその断片の有効量を投与する工程を含んでなる。

本発明の関連する態様は、哺乳動物において標的細胞集団に特異的である抗体あるいはその断片に対する抗免疫グロブリンの製造を低下させる方法を開示する。この方法は、前記哺乳動物に前記阻止抗体あるいはその断片に対して抗免疫グロブリンの製造を刺激可能な有効量の阻止抗体あるいはその断片を投与し、および前記哺乳動物に治療有効量の前記標的細胞に対し特異的である前記抗体あるいはその断片を投与する(ここで、治療有効量は、阻止抗体あるいはその断片の適当な量より少ない)工程を含んでなる。

本発明を実行するための最良の態様

1. 非特異的取り込みの低下

不適当な抗体を、種、イソタイプおよび/または亜種により特異的抗体と対抗させ、特異的抗体あるいは特異的抗体接合体を投与する前に患者に数倍あるいはそれ以上の量で投与する。別の方法では、そのような対抗は必要ない。従来技術は、特異的抗体の投与量を増すことにより抗体全体の腫瘍局在を改良したことを示した。これらの結果は、わずかにラベルした特異的抗体あるいは抗体投与後の免疫組織化学により評価される(Oldham, *ibid*; Abram, *ibid*; Murray, *ibid*; Carrasquillo, *ibid*;)。前者において、ラベルしていない

チドを投与し、および哺乳動物に有効量の前記抗体あるいはその断片または細胞集団に特異的であるレセプター、例えばホルモンを介して規定した細胞集団を標的とする他の薬剤を投与する工程を含んでなり、この阻止抗体あるいはその断片または他の標的剤は、非標的細胞に非特異的および/または交差反応結合できる。阻止抗体あるいは特異的抗体のいずれかの抗体断片は、F(ab)'、Fab、Fv およびそれらの混合物からなる群より選ばれる。

好ましい実施態様において、標的細胞は腫瘍結合抗原を有することを特徴とする。阻止抗体および特異的抗体の両方とも、モノクローナルまたはポリクローナル抗体のどちらでもよい。さらに、特異的抗体およびその断片は、細胞毒素、放射性核種、あるいは生物応答モディファイアーに接合してもよい。

阻止抗体の投与は、好ましくは特異的抗体の投与前に行なわれ; この他にそのような阻止抗体は特異的抗体と同時に投与されてもよい。前記細胞集団に特異的である抗体あるいはその抗体の有効投与量は、診断上有効なあるいは治療上有効ないずれでもよい。ここに開示された方法の好ましい哺乳動物は人間である。

ここに開示された方法のさらに好ましい実施態様は、哺乳動物の組織または器官に含まれる交差反応抗原に対し特異的である抗体あるいはその断片の局在を高めることである。この方法は、直接前記組織あるいは器官に適当量の阻止抗体あるいはその断片を灌流し、次いで哺乳動物全体に、標的細胞

特異的抗体は通常ラベル製造と同時に与えられる。基礎をなす考えは、十分量の抗体を非特異的サイトに付くようを与え、腫瘍への結合に有効なより特異的抗体にすることを含む。非特異的サイト(例えば肝臓)において、ラベルした抗体がいくらか減少し、放射ラベルした免疫グロブリン全体の血漿半減期は著しく増加する(Carrasquillo, *ibid*.)。しかし、ラベルしたおよびラベルしていない抗体により腫瘍サイトにおいて特異的結合に対する競争に可能性が存在する。抗体へ接合したあらゆる薬剤を表わすためラベルを用いた場合、最も近づきやすい(脈管周囲の)サイトにおいて、腫瘍抗原に対するラベルしていない抗体の競争が、腫瘍への薬剤の輸送を減らう。さらに、同時に投与した場合、ラベルした抗体のパーセンテージは、全くわずかであるように作用し、正常非特異的および交差反応サイトに付着する。

ここに開示された方法は、好ましくは特異的抗体の前に投与した腫瘍抗原と競争せずに非特異的取り込みを低下させる不適当な抗体(阻止抗体)を用いる(例1参照)。不適当な抗体をあらかじめ投与することにより観察される負の結果は、大量の(> 1 μg)人間のγ-グロブリンが非特異的サイトへの放射ラベル抗体の局在の低下を示すことができないので予想されなかった(Carrasquillo, *ibid*.)。

さらに、ここに記載された方法は、特異的抗体の断片並びに特異的抗体全体に適用可能である。また、この方法は、断片の血漿半減期を増加させるため示された。

特に予想外のことは、特異的抗体断片の前に不適切な抗体

全体を用いることにより達成された血清クリアランスの最初の相において血漿半減期が長くなったことである。抗体の非特異的結合サイトが分子のFc部分が無い断片を割裂することにより除去されたと仮定されたので、これは驚くべきことである。この方法は、放射核種、薬剤、毒素、生物応答モディファイアーあるいは分化剤を有する特異的抗体全体あるいはその断片、そのような抗体の接合体あるいはその断片、の非特異的結合を低下させるに有効である。

2. 正常組織との交差反応性の低下

正常組織は、標的細胞上に現わされるエピトードあるいはエピトードの構造的同族体を含む。非標的組織に対する局在を低下させる多くの方法がここに示されている。特異的抗体に対し腫瘍よりもより近づきやすい正常組織に対し、未接合特異的抗体（阻止抗体）を接合した特異的抗体の前に投与する（例Ⅱ参照）。正常組織、例えば血管あるいは肝臓の抗原サイトは、あらかじめ投与した非接合抗体全体と最初に結合する。1つの実施態様において、阻止抗体は二価であり（全体あるいはF(ab)′）、接合抗体は一価である（Fab′, FabあるいはFv）。このアプローチは二価分子の高い抗原親和性を利用し、その後投与した交差反応サイトに対する接合一価種の競争を低下させる。

寒冷特異的抗体の正確な投与量および投与のタイミングは、患者の大きさ、抗原あるいはエピトードの量的正常組織発現、正常組織サイトと比較した腫瘍の相対的近づきやすさ、および全体の手順が行なわれる目的によって異なる。例えば、適

度の非腫瘍標的は、毒性が許容される限り治療に受け入れられるが、不正確な確実性が問題である態様ではあまり受け入れられない。

寒冷特異的抗体の投与量は、ラベルした抗体あるいはラベルした接合体の生物分布の研究前に寒冷特異的抗体の投与量を増すことによって近づけられる。寒冷特異的抗体を有しない放射ラベルした抗体あるいは接合体の取り込みを示す正常組織サイトがもはや見られない場合、適当な投与量の寒冷特異的抗体が達した。また、間隔を大きくすることにより与えられた寒冷特異的抗体の投与量とその後の接合した特異的抗体の投与との間に、正常組織への寒冷特異的抗体のより深い浸透を可能にする。

他のアプローチは、不適切な抗体あるいは断片の血漿半減期を測定し、この不適切な抗体の半減期に近い接合抗体あるいは断片の半減期を得るため十分な寒冷特異的抗体あるいは断片を前もって処理することである。これは、正常組織抗原「シンク」("sink")が完全にあるいは大部分みたされる間接的な証拠である。

適当な投与量を決定する他の方法は、Egerらにより記載されている。9.2.27抗体を接種された患者から得たデータを用いて、回帰分析により、正常組織の「抗原シンク」をみたす抗体の投与量を予測できる数理的モデルを構成する。

特定の抗原-抗体システムを1度決定したならば、投与量および予定を特定の抗体に基づき、体表面積あるいは重量により計算できる。

しかし、広範囲内で正常組織飽和投与量以上の投与は、腫瘍への接合抗体の輸送に関してはほとんど効果はない。主要な要件は、より接近しやすい腫瘍サイトの飽和および接合した「寒冷」抗体と接合体との間の親和性の差である。接合体が実質的にあまり親和力を有しない場合、多量の投与量の非接合抗体がこの接合体に匹敵し、効果（治療あるいは検知上の）は低下する。

交差反応性結合抗原を含む正常組織との交差反応を低下させるための第2の方法は、非接合抗体の前あるいは同時投与を含む（例Ⅲ参照）。通常、静脈あるいは動脈投与は、経皮カテーテル法により行なわれる。例えば選択的に腎臓を灌流するため、腎臓動脈あるいは静脈にカテーテルを入れる。また、手術時に適当な血管（例えば肝臓に対し肝動脈）にカテーテルを入れてもよい。正常器官の抗原サイトに抗体の「第一路」("first pass")を接触させるため、カテーテルによって非接合抗体を投与してもよい。抗体は全体または断片でもよい。同時にあるいはその後のいずれかで接合抗体を哺乳動物の循環内に投与する。正常組織のあらかじめ灌流したサイトへの特異的接合抗体の結合は減少し、標的細胞に対する接合特異的抗体の有効性が増加する。これはまた、特異的接合抗体により交差反応性非標的器官への毒性を低下させる。

第3の方法は、末梢静脈あるいは直接投与を含む。阻止抗体として非接合抗体を用いるかわりに、抗体と毒を除去した細胞毒素あるいはBRMとの接合体を、毒除去（すなわち毒

性低下）工程が、正常組織による認識および/または結合サイトを保つ場合に投与する（例Ⅳ参照）。好ましい実施態様において、毒性を除去した薬剤は遊離であるかまたは非特異的抗体に結合しており、毒性を除去した接合体を特異的抗体接合体の投与前に投与し、必要ならば一定の点滴で投与してもよい。

他の方法において、治療すべき腫瘍が器官あるいは四肢に局在する場合、非接合特異的および/または毒を除去した接合不適当および/または非接合不適切抗体により交差反応性および非特異的サイトをブロックし続いて接合抗体をカテーテルを介して器官あるいは四肢に投与する。

また他の方法は、治療すべき腫瘍が器官の外に広がっているような交差反応抗原を含む器官に抗体の投与をするカテーテルあるいは他の方法による非接合特異的抗体の投与を提供する。非接合不適当抗体および/または毒除去接合非特異的抗体を末梢静脈に投与してもよい。次いで接合特異的抗体を静脈内に投与する。

3. 特異的抗体における抗グロブリン応答の低下

特異的抗体あるいは特異的抗体接合体の前にまたは同時に不適当抗体を投与する。不適当抗体を特異的抗体より多い投与量で投与してもよい。好ましい実施態様において、不適当抗体は完全な免疫グロブリンであり、特異的抗体は抗体断片である（例Ⅴ参照）。他の好ましい実施態様において、非特異的抗体に対する特異的抗体の比は、約1:1~約1:100の範囲であり、1.5が好ましい。他の好ましい実施態様にお

いて、非特異的抗体は完全な免疫グロブリンであり、特異的抗体はFabあるいはFvである。この案の基礎は、完全な不適当抗体（断片ではない）の多量の投与量および使用が低投与量および免疫性の低い特異的抗体の断片より免疫応答を引起すであろうということである。

患者に特異的抗体ではなく不適当抗体に結合する抗グロブリンが生じた場合、循環する抗グロブリンを吸着するため特異的抗体以上の投与量および正常組織内の非特異的サイトをブロックするためより多量の投与量で同じ不適当抗体を投与する。特異的抗体と交差反応する不適当抗体に対するあらゆる抗グロブリンは、その複合体のサイズにより腎臓または網内系に付着する。最も重要なことは、与えられる接合特異的抗体が複合せず、標的細胞に自由に結合することである。また、抗グロブリン応答により認識されない第2の不適当抗体を、その後の投与において入れ換えてもよい。不適当抗体の組み合わせを用いてもよい。

例

1. 非特異的取り込みの低下

モノクローナル抗体 (MAb) NR-2AD は、1人の患者のB細胞リンパ腫に結合し、他の人間の組織に結合しない抗イディオタイプと呼ばれるネズミのIgG_{2a}免疫グロブリンである。MAb 9.2.27は、250キロダルトンの糖蛋白質/プロテオグリカン黒色腫結合抗原を認識するネズミIgG_{2a}抗体である。両方ともインビトロ (in vitro) 細胞培養によりスケールアップされ、カラムクロマトグラフィーにより精製され、Office

抗体を投与した。最初のスケジュールの抗体は、2回の投与からなる。放射ラベルしていない完全な不適当抗体(NR-2AD)を50mg静脈投与し、1時間後MAb 9.2.27のTc-99m放射ラベルしたFab断片を2.5mg投与した。患者内の放射ラベルの局在を7時間ガンマカメラ像で調べた。第2のスケジュールは、放射ラベルしたFabの5分前に9.2.27の放射ラベルしていないF(ab)'₂断片7.5mgを投与することを除いて同じである。両方のスケジュールにおいて、正常組織への放射ラベルした抗体の非特異的取り込みを低下させるため、50mgの完全な不適当抗体を投与した。非標的組織による放射ラベルした抗体の交差反応取り込みを低下させるため放射ラベルしていない標的的特異的F(ab)'₂を投与した。

この研究の結果は、放射ラベルしていない標的的特異的抗体9.2.27F(ab)'₂の除去が、非標的組織、特に脾臓、骨髄および腎臓への放射ラベルした取り込みにより投与後7時間で行なわれることを示している。周知の腫瘍サイトはあらわされない。放射ラベルしていない標的的特異的抗体9.2.27F(ab)'₂の予備注入は、腎臓における取り込みにより同時に伴うが、脾臓、骨髄あるいは他の組織における取り込みはみられない。この結果は、骨髄および脾臓の取り込みは非特異的であるとされていたので予想外であった。さらに、首の周知の腫瘍は明らかに目に見え、非標的組織局在を低下させおよび放射ラベルした標的的特異的抗体の腫瘍局在を増加させる放射ラベルしていない標的的特異的抗体の注入により交差反応結合サイトをブロックすることを確かにする。

cf Biologics, Food & Drug Administration からの注入可能なモノクローナル抗体のガイドラインに見合う純度および無菌をテストした。MAb 9.2.27はペプシンにより消化されおよび残留している完全な抗体より精製されたF(ab)'₂断片であった。

NR-2AD 50mgを通常の食塩水に希釈し、転移性悪性黒色腫を有する患者8501.08に静脈投与した。1時間後、2.5mgのTc-99mラベルした9.2.27F(ab)'₂を静脈投与した。患者の血液を採取し、Tc-99m標準によりカウントした。驚くべきことに、ラベルしたF(ab)'₂の半減期(t_{1/2})は17時間であった。NR-2ADを投与した患者のラベルした9.2.27F(ab)'₂の平均血漿t_{1/2}は12時間であり、一方ラベルした断片の前にNR-2ADを投与しなかった患者のt_{1/2}は6時間であった。患者の腫瘍はガンマカメラ像により見ることができ、切除した。他の予期しない結果は、わずか0.25gの重量の腫瘍を検出したことであった。

II. 特異的抗体接合体の交差反応結合の低下

A. 正常組織における接合特異的抗体の取り込みをブロックする寒冷特異的抗体

放射ラベルしたモノクローナル抗体の交差反応取り込みを低下させる効果は、診断上の臨床の試みに関して評価される。この研究で調べられる患者(8501.22)は、首の左後部に転移性黒色腫を有する32歳の男性である。この障害は、2×2cmの大きさのリンパ節を含む腫瘍からなる。

この患者に、3日離して2種のスケジュールの放射ラベル

B. エピトード特異的メカニズムによりラベルした特異的抗体の取り込みをブロックする寒冷特異的抗体

患者8501.29は、背中に黒色腫を有し、腕の下のリンパ節に広がった49歳のカフカズ人の男である。Tc-99mラベルした抗体であらわす際に、患者はCTスキャンおよび高められた肝トランスアミナーゼにより示されるように、右のわきの下に患部、腕および背中に疑わしい小さな皮下転移、および広がった肝障害を有していた。

この患者におけるテストの目的は、寒冷特異的抗体が抗原結合サイト(すなわちエピトード特異的)においてラベルした抗体の正常組織蓄積を阻止するかどうかを調べることである。各々250Kdの糖蛋白質/プロテオグリカン黒色腫結合抗原を認識する2種の抗体、NR-ML-05および9.2.27をこの研究用に選んだ。

第1の方法において、患者に不適切抗体NR-2AD(NRX 900.00)、寒冷特異的9.2.27(NRX-112)、および次いで放射ラベルしたNR-ML-05(NRX118.03)を寒冷特異的ブロッカーおよびラベルした抗体が同じ抗原の別のエピトードを認識するよう投与した。投与後4時間および8時間のガンマカメラにより肝転移、腋窩節が明らかになったが、骨髄および脾臓にもみられた。くり返しの方法も同じであるが、第1の方法に用いた9.2.27に代り、寒冷特異的ブロッカーとしてNR-ML-05(NRX118)を用いた。ガンマカメラは、病気の同じサイトを明らかにしたが、今回はこのラベルの骨髄および脾臓取り込みはなかった。

対照として同じ患者を用いるこの例は、寒冷特異的抗体が、エビトード特異的方法において正常組織へのラベルした特異的抗体の取り込みをブロックすることを示している。

II. 交差反応結合を低下させるための注入

腹腔および／または十二指腸動脈の経皮カテーテル法を大腿の動脈を通して行なう。結腸の癌と反応しおよび正常脾臓と交差反応するMAb NR-CO-1 をTc-99mでラベルする。ラベルしていないNR-CO-1 F(ab)′。断片(10mg)をカテーテルを通して投与し、続いて通常の食塩水を流す(直接投与)。この最後にラベルしたNR-CO-1(2.5 mg)を末梢静脈に投与する。この直接投与を省略すると、後に投与したラベルした抗体の脾臓における局在が増加し、これは直接投与が交差反応抗原を含む器官において接合体の結合を選択的に低下させることを示している。

IV. 接合体の非特異的結合の低下

シュードモナス外毒素(PE)およびジフテリア毒素(DT)は、延長因子2(EF-2)のADPリボシル化により細胞内の蛋白質合成を阻害するバクテリア蛋白質である。DTは、分子内の148位のグルタミン酸においてニコチンアミドと結合する。この位置においてアスパラギン酸と置換すると(DT_{Asp})、DTの活性は生来の分子の1%に低下するが、その細胞への結合は影響されない。PEはチロシン(481位)およびグルタミン酸(553位)を含む基質に結合するための「ポケット」を有すると考えられている。チロシン481のヨード化はPEの活性が50%以上失われると予想されるが、

その結合能は保持される。

NR-2AD (不適當免疫グロブリン)をSMPB(スクシンイミジル(4-P-マレイミドフェニル)ブチレート)を有するDT_{Asp}あるいはPE_{tyr}および2.5mHのジチオトトレイトールと反応させ、未反応試薬を除去した。抗体および毒素を混合し、NR-2AD-S-C-PE_{tyr}あるいはNR-2AD-S-C-DT_{Asp}(毒除去接合体)を調製し、カラムクロマトグラフィーで精製する。20~500 mgの毒除去接合体を、NR-ML-05-S-C-PEあるいはNR-ML-05-S-C-DT(特異的毒素接合体)の前に静脈内投与する。NR-ML-05は250Kd糖蛋白質/プロテオグリカンヒト黒色腫結合抗原を認識するネズミモノクローナル抗体である。

先の毒除去接合体の投与は、正常非特異的サイトにおける特異的接合体結合を低下させると予想される(非特異的は2つの成分を有する、すなわち接合体の不適當免疫グロブリン部の非特異的結合および改質毒素の非特異的結合)。次いで特異的毒素接合体を、毒除去接合体による非特異的サイトをブロックしないで2回の投与で静脈投与する。さらに、特異的毒素接合体の前に非接合NR-2ADおよび非接合NR-ML-05を与える。これらの方法は、多量の投与量の有効な免疫接合体の投与を可能にする。

V. 特異的抗体における抗グロブリン応答の低下

その後の抗グロブリン発生に対する、特異的MAb(9.2.27)への不適當モノクローナル抗体(NR-2AD)の投与の効果は、診断の試みで調べられる。転移性悪性黒色腫を有する16人

の患者に、7.5~9 mgの非放射ラベル9.2.27あるいはその断片を投与し、5分後1~2.5 mgのTc-99m放射ラベルした9.2.27モノクローナル抗体を投与した。特異的抗体投与1時間前に、16人の患者のうち11人に50 mgの非放射ラベル完全不適當抗体(NR-2AD)を投与した。

抗グロブリン応答の血清検査は、捕捉抗原として標的特異的(9.2.27)あるいは不適當(NR-2AD)抗体のいずれかを用いる固体相、酵素連合免疫アッセイ(ELISA)を用いて評価される。血漿種は治療後2週間~6か月調べられる。NR-2ADを投与した11人の患者のうち6人は、60人の健康な対照の95パーセントに得られる以上のマグニチュードの不適當NR-2AD抗体に対する抗グロブリン応答を示した。同じグループの11人の患者のうち、1人だけが、健康な対照の95パーセント以上の標的特異的9.2.27抗体に対する抗グロブリン応答を示した。

これらのデータは、先の5倍過剰の不適當MAbの投与が抗グロブリン応答となることを示している。

VI. 抗グロブリン存在下の抗体の繰り返し投与

^{99m}Tcにより試みる患者#8501.08に1週間で9.2.27黒色腫特異的抗体およびNR-2AD不適當抗体を投与した。この患者は8か月後再発し、再びNR-ML-05黒色腫特異的抗体およびNR-2AD抗体で調べた。この際、患者は、NR-2AD抗体に対する抗グロブリンが1.9倍に増加した。50 mgのジフェンヒドラミンの前投与後、患者に正常食塩水に希釈したNR-2AD 41 mgを60分かけゆっくり投与した。次いで10 mgのNR-

ML-05冷却特異的抗体、続いて^{99m}TcでラベルしたNR-ML-05 Fabを投与した。ラベルした抗体は生物分布の変化および肝臓腫瘍を示さなかった。

対照として、ネズミモノクローナル抗体で免疫化し、同じまたは不適當^{99m}Tcラベル抗体のいずれかで表わされる正常モルモットの研究は、特異的抗体の存在がラベルした抗体の生物分布を変えたことを示していた。抗グロブリンが活性であるところに放射ラベルした抗体を投与すると、肝臓および脾臓へ放射ラベルが分布する。循環抗グロブリンが放射ラベルした抗体に対し特異的でない場合、生物分布は、非免疫化動物の生物分布と区別できない。

前記より、説明のため本発明の特定の実施態様を述べたが、発明の精神および範囲から離れずに改良を行ってもよいことは明らかであろう。従って、本発明は、請求の範囲以外は限定されない。

手続補正書(方式)

平成1年3月8日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

PCT/US87/02656

2. 発明の名称

抗体、抗体断片、ホルモン並びに他の標的剤、
およびそれらの配合体を標的とする改良方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 ネオルックス コーポレーション

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号
静光虎ノ門ビル 電話 504-0721氏名 弁理士(6579) 青木 朗
(外3名)

5. 補正命令の日付

平成1年2月14日(発送日)

6. 補正の対象

- (1) 特許法第184条の5 第1項の規定による書面の「特許出願人の代表者」の欄
- (2) 明細書及び請求の範囲の翻訳文
- (3) 委任状

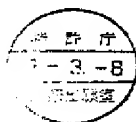
~~特許人証明書~~

7. 補正の内容

- (1)(3) 別紙の通り
- (2) 明細書、請求の範囲の翻訳文の浄書
(内容に変更なし)

8. 添付書類の目録

- (1) 訂正した特許法第184条の5 第1項の規定による書面 1通
- (2) 明細書及び請求の範囲の翻訳文 各1通
- (3) 委任状及びその翻訳文 各1通



第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 39/395

A-7252-4C

43/00

7252-4C

// G 01 N 33/531

A-7906-2G

33/563

7906-2G

⑫発明者 シュロフ, ロバート, グブリユ

アメリカ合衆国, ワシントン 98020, エドモンズ, ワンハンドレ
ッド エイティセブンス プレイス サウス ウェスト, 8615⑫発明者 モーガン, アルトン, シー. ジ
ユニアアメリカ合衆国, ワシントン 98008, ベルブ, ワンハンドレ
ッド セブンティファースト プレイス ノース イースト, 602

平成 7. 8. 18 発行

手続補正書

平成6年10月11日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正の掲載

昭和62年特許願第506607号(特表平 1-501478号、平成 1年 5月25日発行公表特許公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl.	識別記号	弁内整理番号
A61K 39/395		A-9284-4C M-9284-4C
C12P 21/08		9161-4B
G01N 33/53		Y-7055-2J

ープ」に補正します。

(n) 明細書第4頁第5行において「3965-2972」とあるを「3965-3972」に補正します。

(n) 明細書第5頁第5～6行及び同頁第9行において「生物反応モディファイヤー」とあるを「生体応答調節剤」に補正します。

(二) 明細書第10頁第13行において「生物応答モディファイヤー」とあるを「生体応答調節剤」に補正します。

(3) 請求の範囲を別紙の通り補正します。

7. 添付書類の目録

請求の範囲

1通

特許庁長官 西 島 重 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第506607号

2. 発明の名称(新名称)

阻止抗体を含む組成物

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

名称 ネオルックス コーポレーション

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル

青和特許法律事務所 電話 3504-0721

氏名 弁護士(7751) 石 田 敏

5. 補正の対象

(1) 明細書 発明の名称

(2) 明細書

(3) 請求の範囲

6. 補正の内容

(1) 発明の名称を「阻止抗体を含む組成物」に補正します。

(2)(イ) 明細書第1頁第20行、同頁第23～24行、第2頁第6行、同頁第9～10行、同頁第13行、第3頁第3行、同頁第4行、第8頁第5行、第13頁第10行、同頁第11行、同頁第28行、及び第20頁第10行において「エビトード」とあるを「エビトープ」に補正します。

6.10.11

請求の範囲

1. 医薬的に活性な抗体もしくはその断片の標的細胞への輸送を高めるために用いられる、阻止抗体もしくはその断片を含む組成物。

2. 前記阻止抗体もしくはその断片が非標的細胞に非特異的結合できる、請求項1記載の組成物。

3. 前記阻止抗体もしくはその断片が、非標的細胞に交差反応、エビトープ特異的結合ができる、請求項1記載の組成物。

4. 前記抗体断片が、F(ab)', F(ab)''₂, Fab, Fv、およびそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項1記載の組成物。

5. 前記標的細胞が腫瘍結合抗原を有することを特徴とする、請求項1記載の組成物。

6. 前記抗体がモノクローナル抗体を含む、請求項1記載の組成物。

7. 前記抗体がポリクローナル抗体を含む、請求項1記載の組成物。

8. 前記医薬的に活性な抗体もしくはその断片が細胞毒素に結合している、請求項1記載の組成物。

9. 前記医薬的に活性な抗体もしくはその断片が放射核種に結合している、請求項1記載の組成物。

10. 前記医薬的に活性な抗体もしくはその断片が生体応答調節剤に結合している、請求項1記載の組成物。

11. 哺乳動物内において医薬的に活性な抗体もしくはその断片に対する抗免疫グロブリンの発生を低下させるために用いられる、阻止抗体もしくはその断片を含む組成物。

12. 前記阻止抗体もしくはその断片が非標的細胞に非特異的結合できる、請求項11記載の組成物。

13. 前記阻止抗体もしくはその断片が非標的細胞に交差反応エビトープ特異的結合できる、請求項11記載の組成物。

14. 前記抗体断片が、F(ab)', F(ab)''₂, Fab, Fv、およびそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項11記載の組成物。

15. 前記標的細胞が腫瘍結合抗原を有することを特徴とする、請求項11記載の

組成物。

16. 前記抗体がモノクローナル抗体を含む、請求項11記載の組成物。

17. 前記抗体がポリクローナル抗体である、請求項11記載の組成物。

18. 前記医薬的に活性な抗体もしくはその断片が細胞毒素に接合している、請求項11記載の組成物。

19. 前記医薬的に活性な抗体もしくはその断片が生体応答調節剤または解毒された細胞毒素に接合している、請求項11記載の組成物。

20. 人間の黒色腫を標的とするために用いられる、接合されていない無関係な抗体、黒色腫結合抗原に結合するラベルされていない特異的抗体もしくはその断片、およびラベルされていない特異的抗体と同じ黒色腫結合抗原のエピトープに結合するラベルされた特異的抗体もしくはその断片を含む組成物。

21. 黒色腫結合抗原に結合する抗体もしくはその断片が、250Kd. の糖蛋白質／プロテオグリカンを認識する、請求項20記載の組成物。

22. 抗体もしくはその断片の抗原結合部分が、9. 2. 27およびHR-ML-05、並びにそれらのクローン、キメラおよび誘導体を含む種類から選ばれる、請求項20記載の組成物。

23. 抗体もしくはその断片の抗原結合部分が、G₀22脂質黒色腫結合抗原を認識する、請求項20記載の組成物。

24. 抗体もしくはその断片の抗原結合部分がP 97黒色腫結合抗原を認識する、請求項20記載の組成物。